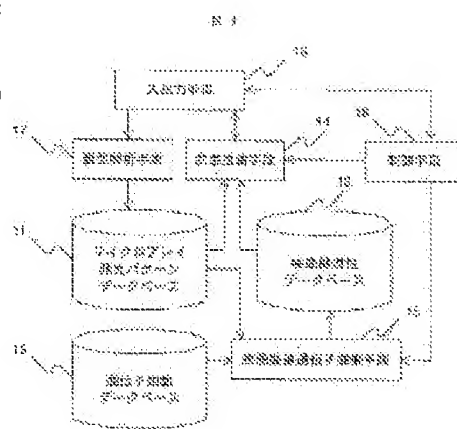


DIAGNOSIS-ASSISTING SYSTEM

Patent number: JP2002107366 (A)
Publication date: 2002-04-10
Inventor(s): SAITO SATOSHI; MITSUYAMA SATOSHI; MATSUO HITOSHI; HASHIGUCHI TAKESHI +
Applicant(s): HITACHI LTD +
Classification:
- international: **A61B5/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/78; G01N33/53; G01N33/566; G01N37/00; A61B5/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/77; G01N33/53; G01N33/566; G01N37/00; (IPC1-7): A61B5/00; C12M1/00; C12N15/09; C12Q1/68; G01N21/78; G01N33/53; G01N33/566; G01N37/00**
- european:
Application number: JP20000306622 20001002
Priority number(s): JP20000306622 20001002

Abstract of JP 2002107366 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a system for assisting diagnosis of physicians by estimating the disease with which a patient is suffering currently or will probably suffer in the future, using information obtained from a microarray. **SOLUTION:** With reference to a microarray emission pattern database 11 and a disease relationship database 12, a disease-inferring means 14 infers the disease of high liable possibility which is then delivered to an I/O means 16. A disease-related gene searching means 15 searches for the relation between a microarray emission pattern and the disease with reference to the microarray emission pattern data base 11 and a gene knowledge database 13 and updates the content of the disease relationship database 12. Information for assisting diagnosis of intricate disease, having a variety of causes or a disease exhibiting difference morbid states from person to person, can be provided. Furthermore, diagnosis can be effected, based on up-to-date knowledge at all times by reflecting the results thus obtained.



.....
Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11) 特許出願公開番号
特開2002-107366
(P2002-107366A)

(43) 公開日 平成14年4月10日 (2002. 4. 10)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テーマコード* (参考)
G 0 1 N 33/566		G 0 1 N 33/566	2 G 0 5 4
A 6 1 B 5/00		A 6 1 B 5/00	C 4 B 0 2 4
C 1 2 M 1/00		C 1 2 M 1/00	A 4 B 0 2 9
C 1 2 N 15/09		C 1 2 Q 1/68	A 4 B 0 6 3
C 1 2 Q 1/68		G 0 1 N 21/78	C
審査請求 未請求 請求項の数 4 O L (全 6 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2000-306622(P2000-306622)

(22) 出願日 平成12年10月2日 (2000. 10. 2)

(71) 出願人 000005108

株式会社日立製作所

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地

(72) 発明者 斎藤 聡

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(72) 発明者 光山 訓

東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地

株式会社日立製作所中央研究所内

(74) 代理人 100076096

弁理士 作田 康夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 診断支援システム

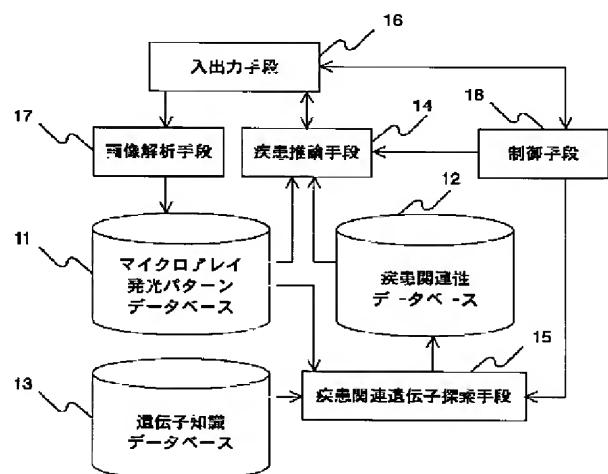
(57) 【要約】

【課題】 マイクロアレイから得られる情報を用いて患者が現在罹患している疾患あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を的確に推定し、医師による診断を支援するシステムを提供する。

【解決手段】 マイクロアレイ発光パターンデータベース11と疾患関連性データベース12とを参照して疾患推論手段14が罹患可能性の高い疾患を推論し、入出力手段16に出力する。また、マイクロアレイ発光パターンデータベース11と遺伝子知識データベース13とを参照して疾患関連遺伝子探索手段15がマイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を探査し、疾患関連性データベース12の内容を更新する。

【効果】 原因が多岐にわたる複雑な疾患や、個人によって病態が異なる疾患の診断を支援する情報を提供することが可能になる。また、得られた結果を反映させることによって、常に最新の知識に基づく診断を行なうことが可能になる。

図 1



【特許請求の範囲】

【請求項1】DNAマイクロアレイの発光パターンを格納するマイクロアレイ発光パターンデータベースと、マイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を格納する疾患関連性データベースと、遺伝子と疾患に関する知識を格納する遺伝子知識データベースと、マイクロアレイ画像の解析を行なう画像解析手段と、疾患推論手段とを有し、前記疾患推論手段は前記マイクロアレイ発光パターンデータベースと前記疾患関連性データベースとを参照してマイクロアレイ発光パターンから患者が現在罹患している疾患、あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を推論することを特徴とする診断支援システム。

【請求項2】請求項1に記載の診断支援システムにおいて、前記マイクロアレイ発光パターンデータベースに患者の氏名、家族構成等の患者基本データと、患者の既往歴、家族歴、検査結果、生活習慣、薬剤の処方に関する情報等の診療データとを格納することを特徴とする診断支援システム。

【請求項3】請求項1および請求項2に記載の診断支援システムにおいて、疾患関連遺伝子探索手段を有し、前記疾患関連遺伝子探索手段は前記マイクロアレイ発光パターンデータベースと前記遺伝子知識データベースとを参照してマイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性を探索し、探索結果をもとに前記疾患関連性データベース内のマイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性データを更新することを特徴とする診断支援システム。

【請求項4】請求項1～請求項3に記載の診断支援システムにおいて、入出力手段と制御手段とを有し、前記制御手段は前記入出力手段から疾患推論要求の入力があつた場合には前記疾患推論手段を作動させ、前記入出力手段から疾患関連遺伝子探索要求の入力があつた場合には前記疾患関連遺伝子探索手段を作動させることを特徴とする診断支援システム。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、医師による診断を支援する診断支援システム、特にDNAマイクロアレイ画像を用いて患者が現在罹患している疾患あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を的確に推定し、医師による診断を支援する情報を提供する診断支援システムに関する。

【0002】

【従来の技術】DNAマイクロアレイ（以下、マイクロアレイ）は、ガラスやシリコン等の基板上に高密度にDNAを結合させ、これらのDNAと組織または細胞から抽出したRNAから作成した標識プローブとをハイブリダイズさせてシグナルを検出し、このシグナルの強度を測定することによって組織または細胞における遺伝子発現を解析するものである。マイクロアレイの開発により、数千から数万個の遺伝子の発現情報を一度に網羅的

に解析することが可能になり、ゲノムの全領域における遺伝子発現情報の同時測定が可能になった。また、遺伝子研究の飛躍的進歩により、ゲノムの全領域において次々に新規遺伝子が発見され、それらの機能解析によって、疾患の発症や重症度、薬剤感受性等に関わる遺伝子が様々な疾患について同定されつつある。

【0003】一方、医療の現場においては、原因が多岐にわたる複雑な疾患や、個人によって病態が異なる疾患の診断の重要性が高まっている。このような疾患の発症や重症度には個人の体質や生活環境等も大きく関与しているため、患者個人について疾患関連遺伝子の発現量や変異の有無を調べる遺伝子診断が有効な手段の1つとなっている。従来の遺伝子診断は、機能がよく知られた少数の遺伝子の発現量や変異の有無を調べることによって疾患の診断や発症予測等を行なっていたが、ヒトの遺伝子のうち機能が解明されているものは全体の一割程度に過ぎず、原因が多岐にわたる複雑な疾患や、個人によって病態が異なる疾患の診断を実現するためには、疾患との関連性が未知である遺伝子も含めた大量の遺伝子発現情報を総合的に判断するための技術が必要不可欠となっている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】以上で述べたように、マイクロアレイから得られる大量の遺伝子発現情報と疾患の発症や重症度、薬剤感受性等との関連性が明確になると、それらの関係をデータベース化することによって、マイクロアレイから得られる情報を基に、より高精度で疾患の診断や発症予測を行なうことが可能になり、患者個人に応じた治療方針の決定、薬剤の処方等を行なうことが可能になる。しかし、マイクロアレイから得られる情報を基に疾患の診断や発症予測を行なうシステムはまだ確立されていないという問題があつた。

【0005】

【課題を解決するための手段】前記の課題を解決するため、本発明の診断支援システムは、マイクロアレイの発光パターンを格納するマイクロアレイ発光パターンデータベースと、マイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を格納する疾患関連性データベースと、遺伝子と疾患に関する知識を格納する遺伝子知識データベースと、マイクロアレイ画像の入力と結果の出力を行なう入出力手段と、入出力手段から入力したマイクロアレイ画像を読み取り、画像解析を行なう画像解析手段と、疾患推論手段とを有し、疾患推論手段はマイクロアレイ発光パターンデータベースと疾患関連性データベースとを参照してマイクロアレイ発光パターンから患者が現在罹患している疾患、あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を推論し、推論結果を入出力手段を介して出力する。また、マイクロアレイ発光パターンデータベースに患者の氏名、住所、生年月日、家族構成等の患者基本データと、患者の既往歴、家族歴、主訴、所見、検査結果、生活習慣、

症状経過、治療経過、薬剤の処方に関する情報等の臨床データと、検査に用いた検体の識別情報、保存状態等の検体管理データと、患者のインフォームドコンセントに関するデータとを必要に応じて格納する。さらに、本発明の診断支援システムは、疾患関連遺伝子探索手段を有し、疾患関連遺伝子探索手段はマイクロアレイ発光パターンデータベースと遺伝子知識データベースとを参照してマイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性を探索し、探索結果をもとに疾患関連性データベースの内容を更新する。疾患推論手段および疾患関連遺伝子探索手段の動作は、入出力手段から入力に応じて制御手段によって制御する。

【0006】以上により、マイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を明確にすることで、マイクロアレイ画像を用いて患者が現在罹患している疾患あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を的確に推定し、医師による診断を支援する情報を提供することが可能となる。

【0007】

【発明の実施の形態】図1は、本発明の診断支援システムの構成例を示す図である。本発明の診断支援システムは、マイクロアレイ発光パターンを格納するマイクロアレイ発光パターンデータベース11と、マイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を格納する疾患関連性データベース12と、遺伝子と疾患に関する知識を格納する遺伝子知識データベース13と、マイクロアレイ発光パターンデータベース11および疾患関連性データベース12を参照して患者のマイクロアレイ発光パターンから患者が現在罹患している疾患、あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を推論する疾患推論手段14と、マイクロアレイ発光パターンデータベース11および遺伝子知識データベース13を参照してマイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性を探索する疾患関連遺伝子探索手段15と、マイクロアレイ画像の入力と推論結果の出力を行なう入出力手段16と、入力したマイクロアレイ画像を読み取り、画像解析を行なう画像解析手段17と、疾患推論手段14および疾患関連遺伝子探索手段15の動作を制御する制御手段18とを有する。

【0008】図1の構成例の各部分の動作について、以下で順に説明する。マイクロアレイ発光パターンデータベース11には、入出力手段16から入力されたマイクロアレイ画像を画像データとして格納してもよいし、画像解析手段17によって画像解析を行ない、マイクロアレイ画像の特徴量を算出する等、数値化したデータを格納してもよい。特徴量の例としては、マイクロアレイの各スポット毎の発光強度の平均値、最大値、最小値、分散等がある。マイクロアレイがN個のスポットからなる場合、あらかじめ各スポットに1からNまでの番号を付与し、N番目のスポットの発光強度をINとして各スポットの発光強度をマイクロアレイ発光パターンデータベース11に格納する。このとき、検査に用いたマイクロ

アレイの型や各スポットに対応する遺伝子名等の情報も合わせて格納する。マイクロアレイ発光パターンデータベース11には、マイクロアレイ発光パターンやマイクロアレイの型等の情報のほかに、付随情報として患者の氏名、住所、生年月日、家族構成等の患者基本データや、患者の既往歴、家族歴、主訴、所見、検査結果、生活習慣、症状経過、治療経過、薬剤の処方に関する情報等の臨床データや、検査に用いた検体の識別情報、保存状態等の検体管理データや、患者のインフォームドコンセントに関するデータ等を必要に応じて格納する。

【0009】次に、疾患関連遺伝子探索手段15によって、マイクロアレイ発光パターンデータベース11および遺伝子知識データベース13を参照してマイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性を探索する手順の例を説明する。まず、遺伝子知識データベース13について説明する。遺伝子知識データベース13は、遺伝子と疾患に関する知識を格納するものであり、具体的には、遺伝子やSNPの配列や位置(たとえば遺伝子座)に関する情報、疾患の機序に関する情報、疾患に関連している遺伝子やSNPに関する情報、疾患に関連している蛋白等の生成に関連する遺伝子やSNPに関する情報、検体の保存や分析のノウハウに関する情報等を格納する。マイクロアレイ発光パターンデータベース11と遺伝子知識データベース13を参照して、ある疾患の発症の有無に対してマイクロアレイの各スポットの特徴量がどのように関与しているのかを探索する手順の例を、図2および図3を用いて説明する。まず、マイクロアレイ発光パターンデータベース11を参照して、健常者および疾患罹患者のマイクロアレイ発光パターンを取得する(手順21)。探索に必要なマイクロアレイ発光パターンが不足している場合は、新たに取得してマイクロアレイ発光パターンデータベース11に格納してもよい。次に、健常者と疾患罹患者とのマイクロアレイ発光パターンを比較して各々に特徴的な発光パターンを探索し(手順22)、健常者と疾患罹患者とを分類するために有効なスポットおよび特徴量を同定する(手順23)。一例として、クラスター分析を用いた遺伝子と疾患との関連性の探索の例を示す。健常者および疾患罹患者のマイクロアレイ発光パターンを用いて、マイクロアレイの2つのスポットの特徴量(たとえばスポット1、スポット2における発光強度I1、I2)をプロットし、ユークリッド距離やマハラノビス距離等を用いてクラスター分析を行なった結果、図3に示すようにクラスター1(31)、クラスター2(32)、クラスター3(33)の3つのクラスターが生成され、さらにクラスター2(32)とクラスター3(33)とを結合してクラスター4(34)が生成されたとする。このとき、たとえばクラスター1(31)と健常者群、クラスター4(34)と疾患罹患群が一致しているとする、この結果は発光強度I1の大小によってこの疾患の発症の有無を判別できるこ

とを示しており、この疾患の発症に対してスポット1に対応する遺伝子が大きく関与していることを示している。さらに、疾患罹患群であるクラスター4(34)を分割して生成される2つのクラスターのうち、クラスター2(32)と重症群、クラスター3(33)と軽症群が一致しているとする、この結果は発光強度I2の大小によってこの疾患の重症度を判別できることを示しており、この疾患の重症度に対してスポット2に対応する遺伝子が大きく関与していることを示している。このようにして、健常者群と疾患罹患患者群、重症群と軽症群等の判別に有効な単数または複数のスポットすなわち遺伝子とその特徴量とを同定し、その結果を疾患関連性データベース12に格納する(手順24)。探索結果を疾患関連性データベースに格納する際は、医学的に意味のある結果のみを選択するようにし、医学的に無意味な知識に基づく誤った推論によって混乱が起こらないようにする。SNPと疾患との関連性を探索する場合も、各SNPとマイクロアレイの各スポットとを対応づけることによって、遺伝子と疾患の関連性を探索する場合と同様の処理を行なうことが可能である。図3では、簡単のために2つのスポットの特徴量を用いた2次元におけるクラスター分析の例を示しているが、探索に用いるマイクロアレイのスポット数がNである場合は、N次元に拡張して分析を行えばよい。探索を行なう際には、N個のスポットの特徴量をすべて用いてもよいし、スポット数Nが大きい場合には、遺伝子知識データベース13を参照してあらかじめ疾患関連遺伝子の候補をある程度絞り込んでから探索を行なってもよい。また、図3の例では疾患関連遺伝子探索手段15としてクラスター分析を用いているが、多変量解析や相関解析等の統計的手法や、ニューラルネットワーク等を代わりに用いてもよい。疾患関連性データベース12の記述内容の例を図4に示す。図4の例は、各々の疾患に対して、マイクロアレイの各スポットの発光強度すなわち遺伝子の発現量がどの程度関与しているかを数値化し、疾患とマイクロアレイの各スポットに対応する遺伝子との関係データベースの形で記述したものである。図4においては、M種類の疾患(疾患1, 疾患2, ..., 疾患Mとする)の疾患に関して、各疾患とN個の遺伝子(Gene1, Gene2, ..., GeneNとする)との関係を記述している。たとえば、疾患Mの行のうちGeneNの列に対応するセルの数値 a_{MN} は、疾患Mの発症に対するGeneNの寄与度を示している。寄与度 a_{MN} の値は、ある遺伝子の発現量と疾患の発症とに正の相関がある場合は正の値、負の相関がある場合は負の値で表される。図4の例では、マイクロアレイの各スポットが1つの遺伝子に対応する場合の、遺伝子と疾患との関係を記述しているが、SNPと疾患との関係を疾患関連性データベース12に格納する場合も、各SNPとマイクロアレイの各スポットとを対応づけることによって、同様の形式で記述すればよ

い。また、疾患関連性データベース12には、疾患関連遺伝子探索手段15によって得られたマイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を格納してもよいし、遺伝子知識データベース13を参照して既知の遺伝子医学の知識を基にマイクロアレイ発光パターンと疾患との関係を記述して格納してもよい。

【0010】次に、マイクロアレイ発光パターンデータベース11および疾患関連性データベース12を参照して患者のマイクロアレイ発光パターンから患者が現在罹患している疾患、あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を疾患推論手段14によって推論する手順の例を説明する。図5は、患者のマイクロアレイ発光パターンから、患者がある疾患(ここでは疾患Mとする。)に現在罹患しているか否か、あるいは将来疾患Mに罹患する可能性が高いか否かを推論する手順の例を示したものである。まず、マイクロアレイ発光パターンデータベース11より患者のマイクロアレイ発光パターンとして各スポットの特徴量を読み込む(手順51)。続いて疾患関連性データベース12よりマイクロアレイの各スポットの疾患Mへの寄与度を読み込む(手順52)。マイクロアレイ発光パターンデータベース11および疾患関連性データベース12より読み込んだデータを基に、手順53に示す式によって、マイクロアレイのN個のスポットの各々の特徴量 I_N と各スポットに対応するGeneNの疾患Mの発症に対する寄与度 a_{MN} との積の総和を求め、患者の疾患Mへの罹患指数を算出する。罹患指数に閾値を設定したり、罹患指数の値の大小によっていくつかのカテゴリに分類する等して、患者の疾患Mへの罹患の有無や、患者が将来疾患Mに罹患する危険度を推定する(手順54)。手順52から手順54までの処理を疾患関連性データベース12に格納されている各疾患について繰り返し、患者が罹患している疑いのある疾患や、患者が将来罹患する可能性の高い疾患を抽出し、入出力手段16を介して表示する。

【0011】次に、制御手段18の動作について説明する。制御手段18は、疾患推論、疾患関連遺伝子探索のいずれを行なう必要があるかを入出力手段16に表示し、入出力手段16から疾患推論の要求があった場合は、疾患推論手段14を動作させ、疾患推論手段14はマイクロアレイ発光パターンデータベース11および疾患関連性データベース12を参照して患者のマイクロアレイ発光パターンから患者が現在罹患している疾患、あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を疾患推論手段14によって推論し、入出力手段16に表示する。また、疾患関連性データベース12の内容が不足している場合等、入出力手段16から疾患関連遺伝子探索の要求があった場合は、疾患関連遺伝子探索手段15を動作させ、疾患関連遺伝子探索手段15はマイクロアレイ発光パターンデータベース11および遺伝子知識データベース13を参照してマイクロアレイ発光パターンと疾患との関

連性を探索し、疾患関連性データベース12の内容を更新する。

【0012】

【発明の効果】本発明の診断支援システムは、マイクロアレイから得られる情報を総合的に判断することによって患者が現在罹患している疾患あるいは将来罹患する可能性の高い疾患を的確に推定し、原因が多岐にわたる複雑な疾患や、個人によって病態が異なる疾患の診断を支援する情報を提供することを可能にする。また、本発明の診断支援システムは、マイクロアレイから得られる情報と疾患との関係性を探索し、得られた結果をシステムに反映させることによって、最新の知識に基づく診断を行なうことを可能にする。

【図面の簡単な説明】

【図1】診断支援システムの構成例を示す図。

【図2】マイクロアレイ発光パターンと疾患との関連性を探索する手順の例を示す図。

【図3】クラスター分析を用いた遺伝子と疾患との関連性の探索結果の例を示す図。

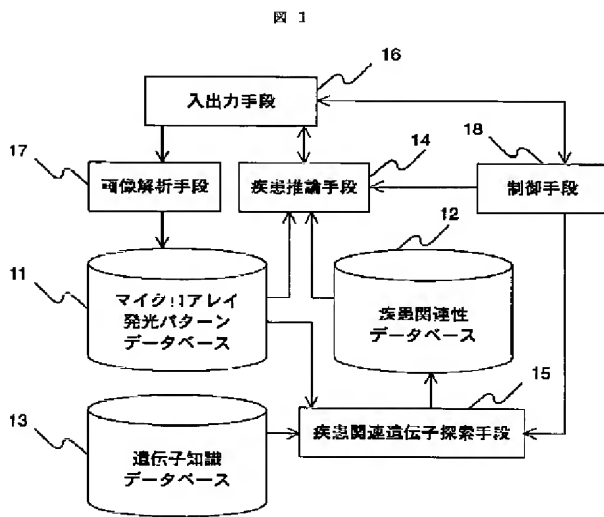
【図4】疾患関連性データベースの記述内容の例を示す図。

【図5】マイクロアレイ発光パターンから患者がある疾患に現在罹患しているか否か、あるいは将来ある疾患に罹患する可能性が高いか否かを推論する手順の例を示す図。

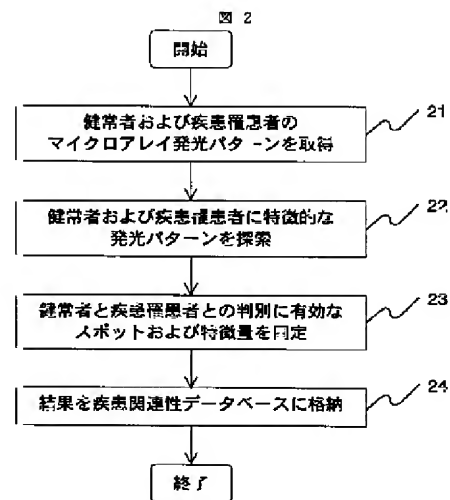
【符号の説明】

11…マイクロアレイ発光パターンデータベース、12…疾患関連性データベース、13…遺伝子知識データベース、14…疾患推論手段、15…疾患関連遺伝子探索手段、16…入出力手段、17…画像解析手段、18…制御手段、21…マイクロアレイ発光パターン取得手順、22…特徴的発光パターン探索手順、23…判別用スポット同定手順、24…探索結果格納手順、31…クラスター1、32…クラスター2、33…クラスター3、34…クラスター4、51…特徴量読込手順、52…疾患寄与度読込手順、53…罹患指数算出手順、54…疾患罹患判別手順。

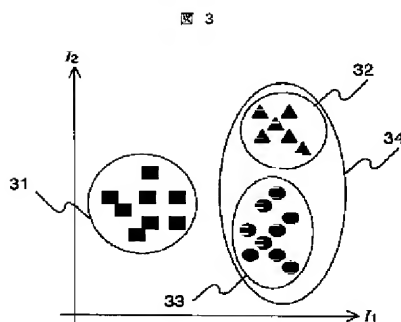
【図1】



【図2】



【図3】

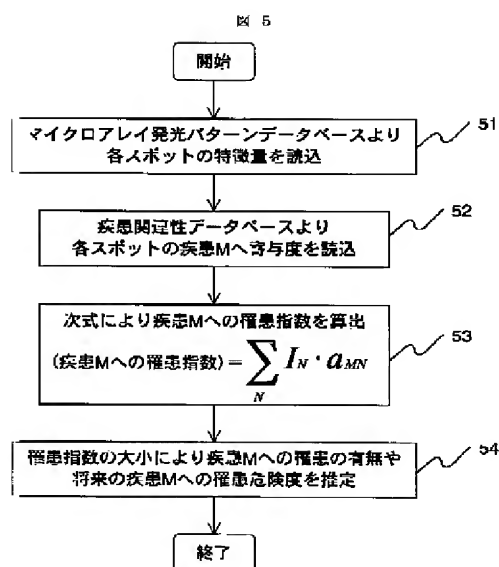


【図4】

図 4

	Gene1	Gene2	Gene3	...	GeneN
疾患 1	0.8	0.1	0.01	...	0.3
疾患 2	0.01	1.0	0.7	...	0.9
疾患 3	1.0	0.01	0.3	...	0.1
...
疾患 M	0.5	1.0	0.01	...	α_{MN}

【図5】



フロントページの続き

(51)Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	(参考)
G 0 1 N 21/78		G 0 1 N 33/53	M
33/53		37/00	1 0 2
37/00	1 0 2	C 1 2 N 15/00	F

(72)発明者 松尾 仁司
東京都国分寺市東恋ヶ窪一丁目280番地
株式会社日立製作所中央研究所内

(72)発明者 橋口 猛志
東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
株式会社日立製作所医療システム推進本部
内

Fターム(参考) 2G054 AB05 CA22 JA02 JA05
4B024 AA11 HA11
4B029 AA07 AA27 FA15
4B063 QA19 QQ42 QQ52 QR84 QS39
QX02 QX10